UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952 — N° 34

# SUR UN NOUVEL ASPECT DE LA RÉACTION D'HERXHEIMER

*TRAVAIL DE LA CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES ET DU LABORATOIRE DÉPARTEMENTAL DU CENTRE DE PROPHYLAXIE ANTIVÉNÉRIENNE*

(Professeur P. JOULIA)

## THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 Décembre 1951*

PAR

**Albert de SEABRA**

Né à Lourdes (Hautes-Pyrénées), le 17 Octobre 1927

Examinateurs de la Thèse :

MM. JOULIA, professeur..... *Président*
BROUSTET, professeur.....
LE COULANT, agrégé..... *Juges*
PAUTRIZEL, maître de conférences

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1951

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536508_0046

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952 – N° 34

# SUR UN NOUVEL ASPECT DE LA RÉACTION D'HERXHEIMER

*TRAVAIL DE LA CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES*
*ET DU LABORATOIRE DÉPARTEMENTAL*
*DU CENTRE DE PROPHYLAXIE ANTIVÉNÉRIENNE*
**(Professeur P. JOULIA)**

## THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 Décembre 1951*

PAR

**Albert de SEABRA**

Né à Lourdes (Hautes-Pyrénées), le 17 Octobre 1927

Examinateurs de la Thèse

MM. JOULIA, professeur ..... *Président*
BROUSTET, professeur ..... *Juges*
LE COULANT, agrégé ..... *Juges*
PAUTRIZEL, maître de conférences *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE

1951

# FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYENS HONORAIRES** : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
**DOYEN** : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : N...

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

## PROFESSEURS :

| | MM. |
|---|---|
| Clinique médicale | N... |
| | CREYX |
| Clinique chirurgicale | PAPIN |
| | MASSÉ |
| Clinique d'accouchements | RIVIÈRE |
| Clinique gynécologique | MAGENDIE |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique | DE GRAILLY |
| Anatomie | VILLEMIN |
| Anatomie générale et histologie | MAYER |
| Hygiène et Clinique de la tuberculose | PIÉCHAUD |
| Médecine légale et médecine du travail | DERVILLÉE |
| Electroradiologie et clinique d'électricité médicale. | REBOUL |
| Chimie | N... |
| Matière médicale | GOLSE |
| Pharmacie | VITTE |
| Physiologie | FABRE |
| Clinique médicale des maladies des enfants. | FONTAN |
| Zoologie et parasitologie | SIGALAS |

| | MM. |
|---|---|
| Médecine expérimentale | AUBERTIN |
| Clinique ophtalmologique. | BEAUVIEUX |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | LOUBAT |
| Clinique des maladies infectieuses | N... |
| Chimie biologique et médicale | TAYEAU |
| Physique médicale et pharmaceutique | PIFFAULT |
| Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques | BONNIN |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JOULIA |
| Clinique des maladies des voies urinaires | DARGET |
| Clinique des maladies nerveuses et mentales | DELMAS-MARSALET |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN |
| Toxicologie et hygiène appliquée | CASTAGNOU |
| Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ |
| Botanique et cryptogamie | GIRARD |
| Thérapeutique | BROUSTET |

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : M. MESNARD (Pharmacie).

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

| | MM. |
|---|---|
| Parasitologie | PAUTRIZEL |
| Physiologie | Mlle ROUGIER |
| Bactériologie | MOUSTARDIER |

| | MM. |
|---|---|
| Pharmacie (1re Section) | R. GOLSE |
| Pharmacie (2e Section) | MASQUELIER |
| Pharmacie (3e Section) | CAZAUX |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine générale | SARIC |
| | DUBARRY |
| | F.-J.TRAISSAC |
| | BERGOUIGNAN |
| | LENG-LÉVY |
| | POUYANNE |
| Chirurgie générale | LAUMONIER |
| | CHAVANNAZ |
| Obstétrique | MAHON |
| | CHASTRUSSE |

| | MM. |
|---|---|
| Ophtalmologie | BESSIÈRE |
| Oto-rhino-laryngologie | DESPONS |
| Dermatologie et syphiligraphie | LE COULANT |
| Pédiatrie et puériculture | VERGER |
| Médecine légale et médecine du travail | L'ÉPÉE |
| Electro-radiologie | LACHAPÈLE |
| Odonto-stomatologie | MARONNEAU |
| Urologie | LANGE |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine opératoire | DUFOUR |
| Accouchements | CHASTRUSSE |
| Puériculture | VERGER |
| | PÉRY |
| Législation pharmaceutique | POPLAWSKI |
| | COUSTOU |
| Anatomie | RIGAUD |
| Chimie minérale | BABIN |
| Cryptogamie | LAUBIE |

| | MM. |
|---|---|
| Pharmacie galénique | MESNARD |
| Organographie et physiologie végétale | TEMPÈRE |
| Chimie biologique | NEUZIL |
| Pathologie chirurgicale | LAUMONIER |
| | VILLAR |
| Zoologie pharmaceutique | BAILENGER |
| Hydrologie pharmaceutique | CAZAUX |

*Le Secrétaire de la Faculté* : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MADAME LE DOCTEUR BRANCA DE SEABRA

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE DOCTEUR R. PAUTRIZEL

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

DOCTEUR ÈS SCIENCES

CHEF DE LABORATOIRE AU CENTRE DE PROPHYLAXIE ANTIVÉNÉRIENNE

CROIX DE GUERRE

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LE COULANT

MÉDECIN DERMATO-VÉNÉRÉOLOGISTE DES HÔPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUSTET

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. JOULIA

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES
ET SYPHILITIQUES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

# *AVANT-PROPOS*

*Avant de présenter le résultat d'un très modeste ouvrage, nous tenons à rendre hommage aux Maîtres qui nous ont guidé, et à remercier ceux qui nous honorent aujourd'hui en acceptant de composer notre jury de thèse.*

*Il nous est agréable de témoigner notre reconnaissance à Monsieur le Professeur Joulia qui nous a accueilli dans son Service avec une grande bienveillance et s'est penché sur nos efforts de la façon la plus indulgente.*

*Que Monsieur le Professeur agrégé Pautrizel accepte ici un peu de notre gratitude; après nous avoir initié à des recherches qui ne nous étaient pas familières, et confié un rôle dont nous étions peu digne, il n'a cessé de nous conseiller patiemment et de nous diriger avec une courtoisie dont nous lui savons gré.*

*Très souvent, nous avons eu recours aux collaborateurs habituels du Service de Dermato-Syphiligraphie et du Centre régional de Prophylaxie antivénérienne; nous les remercions très vivement, en particulier Monsieur le Docteur L. Texier, Chef de Clinique, qui a facilité nos contacts avec les malades et leur identification clinique.*

# SUR UN NOUVEL ASPECT
DE LA
# RÉACTION D'HERXHEIMER

## INTRODUCTION

Précédée d'une heureuse renommée, se révélant à la fois commode et étonnamment efficace, la pénicilline a marqué un réel progrès sur les thérapeutiques antisyphilitiques bismuthiques, mercurielles ou arsenicales, en épargnant en outre au malade le désagrément d'accidents d'intolérance. On avait noté cependant qu'elle était, comme les agents chimiques, susceptible de provoquer lors de la première injection la réaction dite d'Herxheimer, phénomène de choc particulier aux spirochétoses et envisagé, dans le cas de la syphilis, comme la conséquence d'une action lytique exercée par le médicament sur le Tréponème.

Un symptôme clinique de la réaction d'Herxheimer, l'élévation de la température, a fait l'objet d'intéressantes publications qui tendent à fixer son importance théorique et pratique, et à lui accorder une certaine valeur pour l'établissement du diagnostic.

Nous avons étudié cette manifestation fébrile; et nous pensons avoir mis en évidence un témoin de la réaction d'Herxheimer plus sensible que la courbe thermique, en utilisant la notion récente des variations de l'éosinophilie sanguine au cours des phénomènes anaphylactiques,

## PÉNICILLINE ET RÉACTION D'HERXHEIMER

La réaction d'Herxheimer survient fréquemment à l'occasion de la chimiothérapie antisyphilitique mercurielle, bismuthique ou arsenicale. On sait qu'elle peut également se produire environ huit heures après la première injection de pénicilline (*).

L'étude clinique de la réaction d'Herxheimer a envisagé jusqu'ici deux ordres de faits : d'une part, l'exacerbation des signes locaux; d'autre part, la réaction fébrile. On s'est beaucoup préoccupé de la réaction symptomatique [3], pour montrer finalement qu'une aggravation des manifestations locales était rare et de peu d'importance. Puis l'attention de quelques auteurs s'est portée plus spécialement sur l'élévation thermique [5, 6]. Farmer, en particulier, lui a consacré plusieurs études intéressantes [17, 22]. Sur un groupe de 939 malades atteints de syphilis récente et traités par la pénicilline G, il enregistre 384 réactions fébriles, soit environ 41 % des cas. Pour des doses allant de 10 à 120.000 unités par kilogramme de poids corporel, la fréquence des réactions fébriles demeure relativement constante, entre 40 % et 56 %.

Dans un autre travail où il étudie les réactions des gonococciques à la pénicillinothérapie, le même Farmer note deux fois seulement l'apparition d'une réaction fébrile. Il s'agissait dans les deux cas de syphilis concomitante dont la sérologie a fait ultérieurement la preuve.

Des réactions d'Herxheimer n'ont jamais été observées en dehors des spirochétoses. Farmer pense qu'une évalua-

(*) Mahoney, Arnold et Harris l'ont signalé déjà en 1943 (cités par Farmer).

tion de l'élévation thermique présente donc un intérêt pratique en rapport avec son utilisation comme moyen auxiliaire de diagnostic des syphilis récentes méconnues.

La réaction d'Herxheimer a été étudiée sous cette incidence par quelques auteurs (*). Ceux-ci ont rapporté des exemples de syphilis ignorée où le diagnostic fut établi seulement après qu'une réaction d'Herxheimer, survenue lors de la pénicillinothérapie pour une gonococcie ou une autre infection, eût attiré l'attention sur cette possibilité. Dans d'autres cas, les examens de laboratoire, négatifs, semblaient exclure la syphilis. Si les malades recevaient alors de la pénicilline pour des infections intercurrentes, la constatation d'une réaction fébrile apportait au diagnostic une contribution intéressante.

Malheureusement, l'absence de réaction d'Herxheimer ne permet pas d'éliminer le diagnostic de syphilis. Et le fait que cette réaction ne survient que chez la moitié environ des malades en limite déjà l'intérêt.

Nous avons vu que Farmer l'observait dans 41 % des cas de syphilis récente. Les proportions varient grandement suivant la forme de syphilis envisagée et la façon d'évaluer l'élévation thermique.

T. Putkonen et K. Rehtijarvi [41] ont montré que la réaction fébrile commence à apparaître au stade préséro-logique, qu'elle existe régulièrement chez les syphilitiques primaires séropositifs, et qu'elle atteint son maximum d'intensité à la fin de la période primaire et au début de la période secondaire (**). Elle devient ensuite plus faible, tend à disparaître à la phase secondaire tardive, lorsqu'elle approche de la « période latente » où on ne la rencontre plus. Dans la syphilis nerveuse au début, on peut observer des réactions fébriles sans rapport avec la localisation au système nerveux central.

---

(*) Leiper et Martin, J. F. Ricchiuti, Bauer, E. Cronin.

(**) Farmer annonce au contraire une fréquence égale à tous les stades de syphilis récente.

D'autre part, les différents auteurs n'ont pas adopté la même limite inférieure de température pour définir le seuil de la réaction. Le seuil le plus bas a été adopté dans les études de Callaway [6], Hoekenga et Farmer [22] : 37°9 rectal, 37°4 axillaire. Le seuil le plus élevé a été choisi par Koteen [26] : 38°. La fréquence des réactions s'accroît d'autant plus nettement que ce seuil est bas.

En résumé, la pénicilline, comme les autres agents antisyphilitiques, peut donner lieu à des réactions d'Herxheimer; il n'est pas douteux que ces réactions puissent avoir une certaine importance pour l'établissement du diagnostic. Mais l'élévation thermique est un critère biologique peu sûr et d'appréciation souvent délicate.

# L'AGRESSION ANAPHYLACTIQUE ET LES MODIFICATIONS SANGUINES QUI L'ACCOMPAGNENT

Si l'on s'interroge sur le mécanisme de la réaction d'Herxheimer, on est frappé du peu de certitudes que les auteurs possèdent à son sujet. Selon la conception généralement admise, la réaction d'Herxheimer est l'œuvre de produits issus de la destruction des spirochètes sous l'action lytique de la pénicilline. Libérés dans l'organisme, ces produits y donneraient lieu, selon Farmer, à un phénomène de choc protéinique ou endotoxique [17].

L'opinion du Professeur agrégé R. Pautrizel — et le thème du présent travail — est que la destruction des spirochètes par l'agent thérapeutique réalise une production *in situ* d'antigène tréponémique qui déclenche dans l'organisme sensibilisé un choc du type anaphylactique. Des recherches conduites sur le plan expérimental [36] et, récemment, en clinique humaine [37] ont montré que l'injection d'antigène à des sujets sensibilisés (distomatose chez le mouton, kyste hydatique chez l'homme) entraînait chez ces sujets une véritable agression *(stress)* anaphylactique, mettant en jeu un processus de défense organique, et se traduisant par des modifications hématologiques.

Dans le cas de l'administration de pénicilline à des syphilitiques, tout se passe comme si l'on injectait au malade de l'antigène vis-à-vis duquel il se trouve sensibilisé, le sujet fournissant lui-même cet antigène par l'intermédiaire de ses propres Tréponèmes soumis à l'action lytique du médicament.

Le choc anaphylactique, ainsi conçu, n'est qu'une modalité du phénomène général d'agression, c'est-à-dire une des multiples circonstances qui font intervenir les défenses « non spécifiques » de l'organisme.

On trouve, dans une publication récente de G. Sayers [45], un exposé synthétique de la plupart des études consacrées aux phénomènes d'agression. Des « agents », de nature très diverse, ont la propriété de déclencher dans l'organisme un mécanisme de défense uniforme. L'hypophyse, au moyen de son hormone corticotrope (ACTH), sollicite le cortex surrénal; celui-ci réagit en élevant le taux de ses sécrétions, libère une quantité accrue de substances stéroïdes, qui entraînent une série de perturbations métaboliques tout à fait caractéristiques, notamment une augmentation de l'excrétion azotée et un accroissement important de l'élimination de l'acide urique.

Mais l'activité du couple fonctionnel hypophyso-surrénal au cours du « stress » comporte aussi une traduction hématologique : la diminution des lymphocytes et, surtout, la chute du nombre absolu des éosinocytes dans le sang circulant.

L. Derobert [11] avait déjà remarqué que l'injection d'histamine à petites doses fait diminuer les cellules éosinophiles du sang, et que les rapports de l'adrénaline et de l'éosinophilie sont nombreux. Cet auteur signalait l'apparition d'éosinopénie à la suite « du choc anaphylactique et du choc histaminique ».

Dès 1910, Staubli soulignait les modifications de l'éosinophilie à la suite d'injections de nucléine et de protéines étrangères. Depuis, on a montré que l'inanition, l'exposition au froid, une intervention chirurgicale, des injections de *B. coli*, de bicarbonate de soude sont des facteurs d'éosinopénie chez l'animal; il en va de même, chez l'homme, de certaines toxines.

Ainsi, un grand nombre de publications atteste, dans la littérature, la variété des circonstances où l'on a vu sur-

venir une diminution frappante des éosinophiles. Mais souvent les explications proposées étaient peu satisfaisantes et très discutées.

Selye rangea ces variations des éosinophiles circulants parmi les manifestations du syndrome général d'adaptation [45, 46]. P. E. Forsham et G. W. Thorn en dégagèrent l'intérêt particulier en montrant qu'elles obéissent de façon régulière aux stimulations surrénales [52, 53, 54] [21, 44].

On n'a pas directement prouvé que l'éosinophilie est sous la dépendance d'un contrôle surrénal dans la réponse de l'organisme à n'importe quel type d'agression. Mais les auteurs sont unanimes à proclamer la netteté et la fidélité de la réaction éosinopénique et à en faire la manifestation la plus évidente de l'activité « anti-stress » du système régulateur hypophyso-surrénal.

Depuis que G. W. Thorn en a fixé les modalités et annoncé les premiers résultats, la surveillance de l'éosinophilie au cours d'une agression constitue un thème de recherches très en faveur.

Nous sommes donc en possession des éléments théoriques qui servent de base à nos recherches : la première injection de pénicilline libère dans l'organisme les produits de la destruction des spirochètes, entraînant ainsi secondairement une perturbation de nature anaphylactique, assimilable, de ce fait, à un « stress ». Envisagée selon cette hypothèse, la réaction d'Herxheimer donnerait lieu aux modifications hématologiques qui accompagnent généralement le « stress ». La pénicilline fait-elle apparaître ces modifications chez des sujets syphilitiques ? Produit-elle, en particulier, ce phénomène éosinopénique si caractéristique d'une agression ? Tel est l'objet de notre étude.

---

## TECHNIQUES UTILISÉES ET PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Voici comment nous avons pratiqué nos recherches conformément aux données qui précèdent.

— Les épreuves furent proposées à tous les malades qu'il était possible d'y soumettre; il en résulte une grande variété des formes de syphilis envisagées. Sur les 50 sujets que notre étude réunit, on relève :

20 syphilis récentes primo-secondaires;
16 syphilis sérologiques sans lésion clinique;
1 cas de paralysie générale;
5 syphilis tertiaires;

En outre, 6 sujets qui ne présentaient aucun signe de syphilis ont été pris comme témoins et 2 observations furent abandonnées, l'éosinophilie étant très basse au départ [27].

— La pénicilline que nous avons utilisée est la « Flo-Cillin 96 », suspension huileuse de pénicilline G. procaïne alumine monostéréatée à 2 p. 100, à raison de 300.000 unités/cm³.

La posologie répond à deux types de traitement utilisés couramment dans les services du Professeur Joulia. Le plus souvent, les malades recevaient une injection de 2 cm³, soit 600.000 unités réalisant la dose quotidienne. En d'autres cas, cette dose fut portée à 1.200.000 unités constituant une formule de traitement rapide en une seule injection.

Chaque fois que cela fut possible, le malade restait au lit pendant la journée d'observation.

La surveillance portait sur la température, l'évolution

de la leucocytose et de l'éosinophilie. Les épreuves étaient conduites de la façon suivante :

— Prélèvement au doigt pour la numération initiale, prise de sang pour l'examen sérologique, injection de pénicilline;

— La température rectale est relevée d'heure en heure ou à intervalles réguliers pendant toute la journée;

— Toutes les deux heures, on procède à de nouvelles numérations des éléments du sang circulant.

La numération des leucocytes totaux se faisait à la cellule de Malassez après dilution au 1/100e dans le liquide de Hayem.

Pour la numération des éosinocytes, nous avons utilisé la solution d'éosine selon la formule :

| | |
|---|---|
| Eosine extra en solution aqueuse à 1 p. 100... | 5 cm³ |
| Acétone ..... | 5 cm³ |
| Eau distillée ..... | 50 cm³. |

Cette solution lyse les hématies et ne colore que les éosinophiles. Elle se conserve environ quinze jours à basse température. Elle doit être souvent filtrée, et avec soin, car il est indispensable qu'elle ne renferme aucune poussière susceptible d'être confondue avec les cellules [15, 18, 40].

Le sang, prélevé dans une pipette compte-globules blancs et dilué dans la solution d'éosine (nous utilisons les dilutions au 1/10e ou au 1/20e suivant la richesse en éléments reconnue à la première numération), est examiné à la grande cellule de Nageotte de 50 mm³.

— L'examen sérologique de contrôle, exécuté par le Laboratoire du Centre départemental de Prophylaxie antivénérienne, comportait :

Deux réactions de fixation du complément (Debains, Kolmer) ;

Deux réactions de floculation (Kline, V. D. R. L.) ;

Et une réaction quantitative (Kline).

Toutes réactions effectuées avec des antigènes à base de cardiolipide fournis par l'Institut Pasteur de Paris.

## RÉACTIONS A LA PÉNICILLINOTHÉRAPIE DES SYPHILITIQUES PRIMO-SECONDAIRES

Cette étude concerne les quatorze cas suivants.

Obs. 1. — Alfred C..., trente-quatre ans. Eruption papulo-croûteuse monomorphe. Cicatrice de chancre.

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Debains | + + + + |
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 128 dil. |

Obs. 2. — Roger B..., vingt et un ans. Syphilis secondaire floride.

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Debains | + + + + |
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 64 dil. |

Obs. 3. — Félix G..., vingt-cinq ans. Chancre du prépuce.

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Debains | + + + + |
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 64 dil. |

Obs. 4. Pierrette T..., vingt-deux ans. Accident primaire.

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Debains | — |

| | |
|---|---|
| Kolmer | — |
| V. D. R. L. | ± |
| Kline | + |
| Kline quantitatif | 1 dil. |

Obs. 5. — Jean C..., trente-huit ans. Roséole discrète. Syphilides scrotales.

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Debains | ++++ |
| Kolmer | ++++ |
| V. D. R. L. | ++++ |
| Kline | ++++ |
| Kline quantitatif | 64 dil. |

Obs. 6. — André B..., quarante et un ans. Chancre du prépuce. Tréponème à l'ultramicroscope. Sérologie négative (est devenue positive huit jours plus tard).

Obs. 7. — Henriette L..., trente-sept ans. Ulcérations multiples et lésions érosives des plis génito-cruraux.

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Debains | ++++ |
| Kolmer | ++++ |
| V. D. R. L. | ++++ |
| Kline | ++++ |
| Kline quantitatif | 32 dil. |

Obs. 22. — Reidar A..., trente ans. Accident primaire.

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Debains | ++++ |
| Kolmer | ++++ |
| V. D. R. L. | ++++ |
| Kline | ++++ |
| Kline quantitatif | 32 dil. |

Obs. 26. — Adrien M..., vingt ans. Accident primaire.

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Kolmer | ++++ |
| V. D. R. L. | ++++ |
| Kline | ++++ |
| Kline quantitatif | 32 dil. |

Obs. 28. — Janine V..., dix-neuf ans. Syphilis secondaire récente.

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 2 dil. |

Obs. 29. — Louis B..., trente ans. Syphilis secondaire.

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 8 dil. |

Obs. 30. — Alfred C..., trente-quatre ans. Syphilis secondaire (*cf.* n° 1).

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 8 dil. |

Obs. 49. — Camille R..., vingt-sept ans. Syphilis secondaire.

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 32 dil. |

Obs. 51. — Raymond D..., vingt-huit ans. Accident primaire.

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 16 dil. |

### Allure générale de la réaction

La température s'élève entre la sixième et la huitième heure, sa courbe décrivant parfois un clocher thermique plus ou moins accusé (40°8 en un cas).

Le nombre des leucocytes totaux augmente de 24 p. 100 à 92 p. 100 d'une façon assez précoce. Une seule fois, il diminue (20 p. 100).

Le nombre absolu des éosinophiles circulants diminue de 43 p. 100 à 78 p. 100 à la sixième ou à la huitième heure.

Les figures I, II et III donnent la représentation graphique de ces manifestations dans trois cas pris comme exemples.

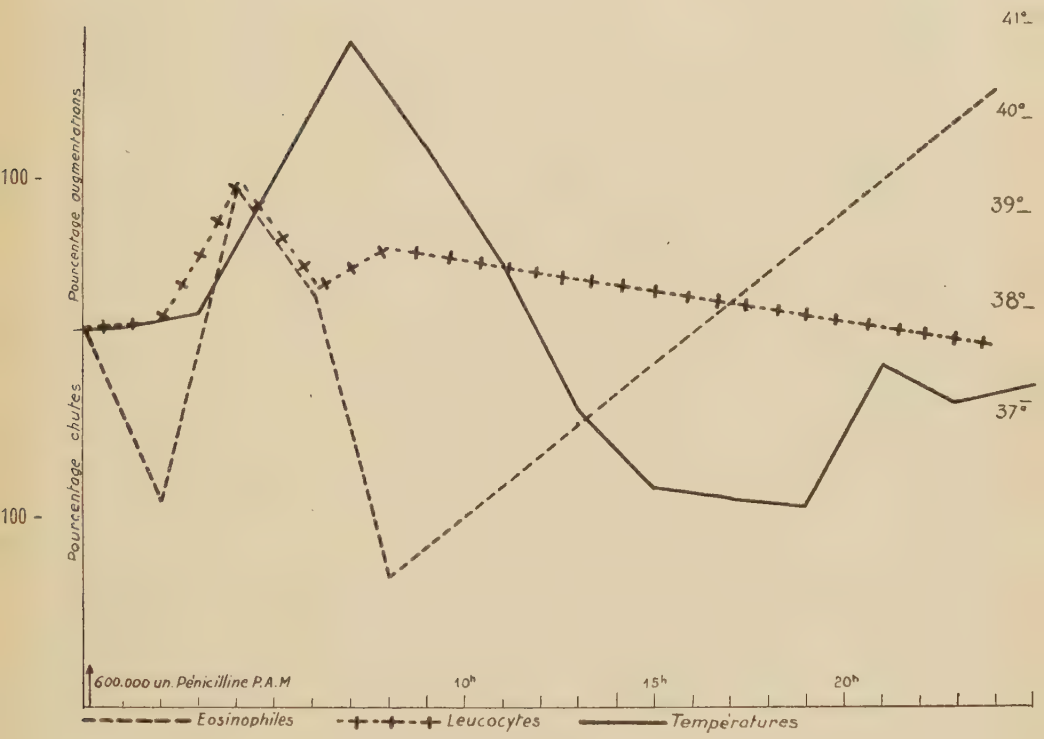


Fig. I (observation n° 7).

Clocher thermique très prononcé (40°8), leucocytose précoce et modérée, éosinopénie très nette.

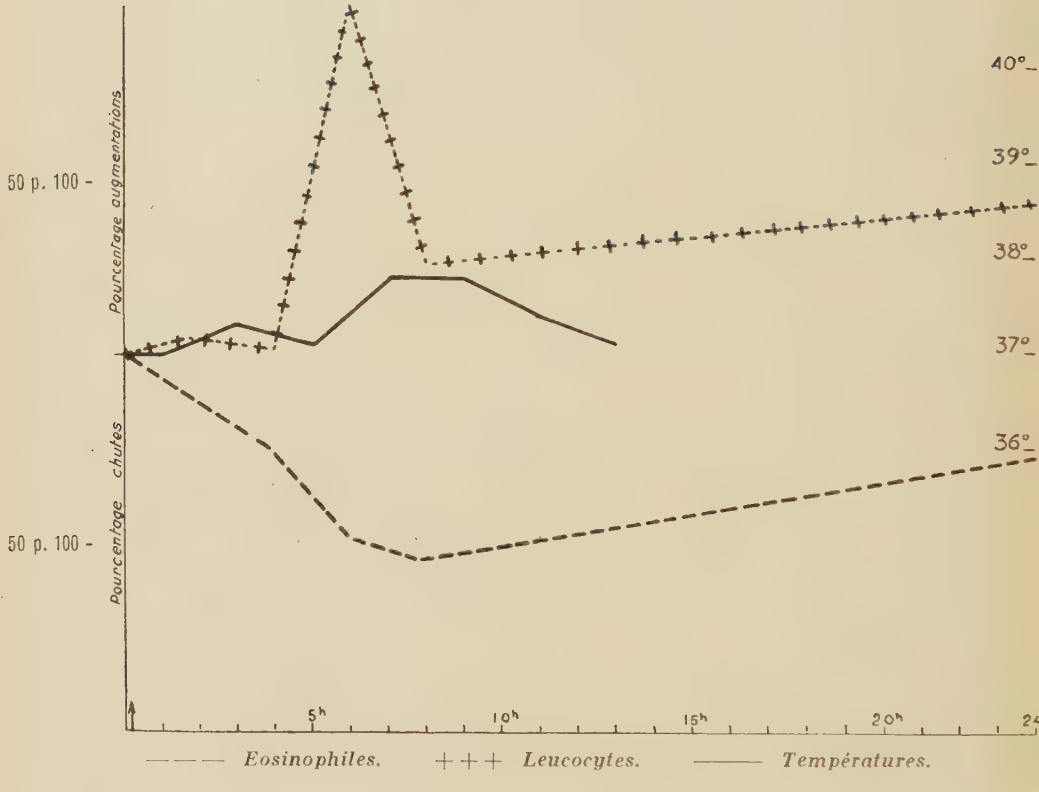


FIG. II (observation n° 6).

Clocher thermique très faiblement accusé (37°8), leucocytose intense, éosinopénie très nette.

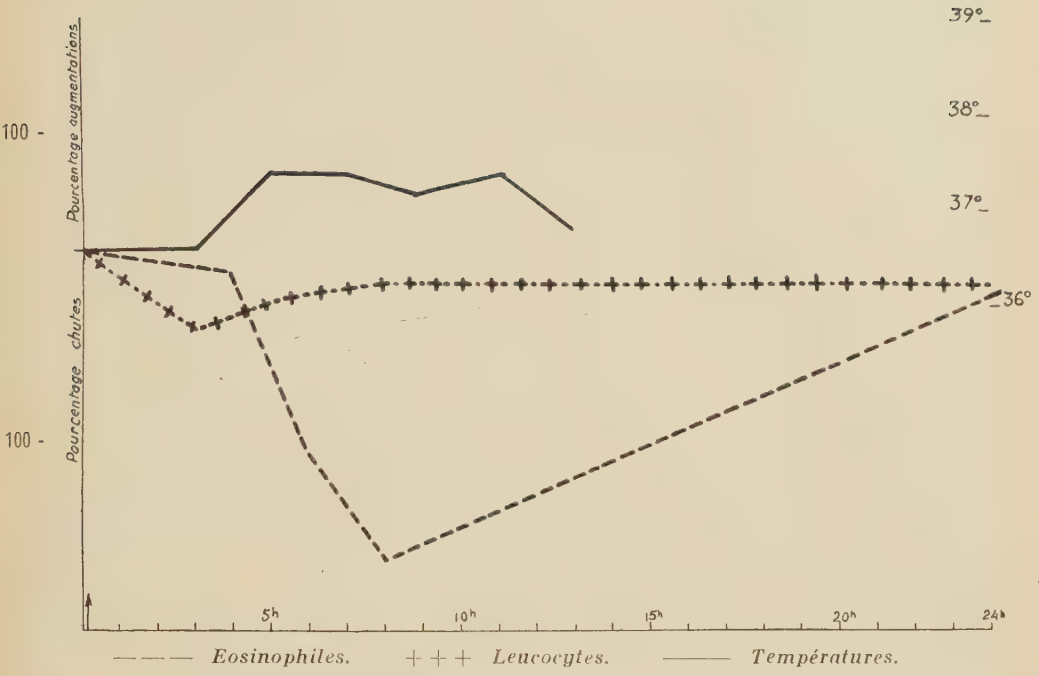


Fig. III (observation n° 2).

Pas de clocher thermique (max. 37°4), leucopénie (peu marquée), éosinopénie très nette.

Déjà, de la comparaison de ces trois graphiques se dégage une notion intéressante qui tient au fait que les courbes de l'éosinophilie sont grossièrement superposables, tandis que les courbes thermiques et les courbes leucocytaires ne le sont nullement.

Le tableau qui va suivre (tableau A) souligne cette régularité de la « réponse éosinopénique » de façon frappante chez nos quatorze malades.

## Discussion

Une réaction fébrile s'est manifestée, avec netteté, 12 fois (1, 3, 4, 5, 6, 7, 22, 26, 28, 30, 49, 51) ; 2 fois la courbe ther-

## TABLEAU A

| N° d'ordre | Variations maxima | | | Horaire et détail de la température et des numérations | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Eosino. (p. 100) | Leuco. (p. 100) | Temp. | 0 heure | 2 heures | 4 heures | 6 heures | 8 heures |
| 1 | 62 | + 33 | 38°2 | 740<br>**9.800**<br>37°1 | »<br>»<br>37° - 37°1 | 489<br>**8.300**<br>37°1 - 37°2 | 288<br>**13.000**<br>37°8 - 38°2 | 360<br>**10.900**<br>38° - 37°4 |
| 2 | — 78 | — 20 | 37°4 | 840<br>**11.200**<br>36°6 | »<br>»<br>» | 806<br>**8.800**<br>36°6 | 402<br>**9.800**<br>37°4 | 180<br>**10.200**<br>37°3 |
| 3 | — 59 | + 87 | 37°8 | 220<br>**6.200**<br>36°7 | »<br>»<br>36°7 | 120<br>**10.400**<br>37° | 92<br>**11.600**<br>37°8 - 37°8 | 104<br>**10.200**<br>37°3 |
| 4 | — 59 | + 24 | 38°8 | 88<br>**8.640**<br>37°4 | 65<br>**8.320**<br>37°5 | 106<br>»<br>37°2 - 38°2 | 36<br>**10.700**<br>38°2 | »<br>»<br>38°8 |
| 5 | 44 | + 38 | 38°1 | 704<br>**11.000**<br>37° | 720<br>**10.200**<br>37°4 | 688<br>**14.600**<br>38° | 704<br>**14.800**<br>» | 388<br>**15.200**<br>38°1 |
| 6 | 54 | + 92 | 37°8 | 660<br>**10.000**<br>37° | »<br>»<br>37°3 | 420<br>**10.400**<br>37°2 | 340<br>**19.200**<br>37°8 | 304<br>**12.400**<br>37°8 |
| 7 | 66 | + 39 | 40°8 | 88<br>**10.600**<br>37°8 | 48<br>**10.800**<br>37°9 | 120<br>**14.800**<br>39°3 | 96<br>**11.600**<br>40°8 | 30<br>**12.000**<br>39°7 |
| 22 | 56 | + 60 | 39°2 | 54<br>**8.600**<br>37°6 | 50<br>**8.200**<br>37°5 | 58<br>**7.200**<br>37°4 | 76<br>**10.200**<br>38°3 | 26<br>**13.800**<br>39°2 |
| 26 | — 47 | » | 38°5 | 340<br>»<br>37° | »<br>»<br>37°1 | 340<br>»<br>37°4 | 296<br>»<br>37°8 | 180<br>»<br>38°5 |
| 28 | — 69 | » | 40° | 250<br>»<br>» | »<br>»<br>» | 130<br>»<br>» | 78<br>»<br>40° | 58<br>»<br>» |
| 29 | — 50 | » | 37°4 | 603<br>»<br>37°1 | 552<br>»<br>37° | 520<br>»<br>37° | 307<br>»<br>37°2 | »<br>»<br>37°4 |
| 30 | — 50 | » | 38°2 | 147<br>»<br>36°8 | 110<br>»<br>37° | 130<br>»<br>37°2 | 75<br>»<br>38° | 120<br>»<br>38°2 - 38°1 |
| 49 | — 43 | + 43 | 37°8 | 218<br>**7.800**<br>36°7 | »<br>»<br>36°9 | 152<br>**10.400**<br>36°4 | 124<br>**11.200**<br>37°4 | 188<br>**9.400**<br>37°6 - 37°8 |
| 51 | — 55 | » | 38°2 | 470<br>»<br>36°4 | »<br>»<br>36°5 | »<br>»<br>36°7 | 210<br>»<br>37°5 | 192<br>»<br>38°2 |

mique ne présente pas d'accident, de « clocher » caractéristique (2, 29).

### Modifications des leucocytes

Des numérations des leucocytes totaux au millimètre cube ont été effectuées chez 9 malades; 7 fois nous avons enregistré une augmentation notable dans les heures qui suivaient l'injection de pénicilline. Le plus souvent, ce phénomène précède nettement celui de la chute des éosinophiles, et survient à une heure du jour où des causes étrangères peuvent interférer (leucocytose digestive, par exemple). Nous aurons l'occasion de voir une augmentation analogue du nombre des leucocytes se produire chez nos 2 « témoins » (15 et 17), page 36.

### Variation de l'éosinophilie

Chez les 14 malades, nous avons noté une chute du nombre absolu des éosinophiles circulants, survenant six ou huit heures après l'injection. Chaque fois qu'une réaction fébrile a été observée, la chute des éosinophiles coïncide avec le clocher thermique, sans que cette concordance soit absolue, puisqu'un certain délai sépare parfois les deux manifestations. Il n'est pas possible d'établir une relation entre l'amplitude de la chute des éosinophiles et le degré plus ou moins élevé de la réaction fébrile. Il ne semble pas que l'on puisse davantage relier l'intensité du phénomène à l'ancienneté ou à l'étendue et la gravité des lésions cliniques. La richesse du sérum en réagine syphilitique, l'âge [1] et le sexe du sujet ont été envisagés dans le même sens, et nous ne pensons pas, finalement, qu'ils aient quelque influence, du moins directe, sur le phénomène qui nous occupe.

Y a-t-il lieu, d'ailleurs, d'attacher de l'importance à l'intensité de l'éosinopénie ? N'a-t-on pas déjà, à propos de

la réaction d'Herxheimer, évoqué la loi de « tout ou rien » ? [22]. Notre appréciation reste donc qualitative. Mais nous ne rencontrons plus ici, comme lors de l'étude de la réaction fébrile, l'inconvénient d'un seuil difficile à établir, car l'on connaît relativement bien les variations physiologiques de l'éosinophilie sanguine, dont les limites sont, chez nos 14 malades, largement dépassées.

Nous avons en effet envisagé les variations de l'éosinophilie chez 3 sujets normaux qui n'avaient reçu aucune sorte d'injection. Les plus grands écarts enregistrés furent respectivement + 16 p. 100, — 11 p. 100 et — 16 p. 100 pour les sujets examinés.

| | 0 heure | 4 heures | 8 heures |
|---|---|---|---|
| N° 39. — Marcel S... (16 ans) ..... | 378 | 440 | 450 |
| N° 40. — Raymond Le V... (26 ans) | 300 | 266 | 282 |
| N° 42. — Georgette B... (39 ans) ... | 192 | 160 | 164 |

On peut observer, dans les conditions normales, des variations plus importantes que celles qu'ont présentées ces trois sujets. Mais il n'est pas douteux qu'une chute de 43 p. 100 excède sensiblement les limites extrêmes de ces variations (*).

*
**

Le groupe des syphilitiques primo-secondaires s'est donc révélé particulièrement apte à donner lieu à une chute des éosinophiles dans le sang circulant à la suite de la première injection de pénicilline, et deux constatations résument l'analyse des réactions de ce groupe :

La variabilité des manifestations fébriles, en fréquence et en intensité;

L'uniformité de la « réponse éosinopénique ».

(*) Les variations normales sont, dans la grande majorité des cas, en dessous de 35 p. 100.

## RÉACTIONS A LA PÉNICILLINOTHÉRAPIE DES SYPHILIS TERTIAIRES ET SÉROLOGIQUES

Nous avons étudié les réactions à la pénicilline dans six cas de syphilis sérologiques sans lésion clinique appréciable :

Obs. 9. — Georges P..., cinquante-trois ans. A l'occasion d'une affection dermatologique banale, un examen systématique découvre :

| | |
|---|---|
| Debains | + + + + |
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 16 dil. |

Obs. 11. — Charlotte D..., soixante-cinq ans. Un examen sérologique révèle fortuitement :

| | |
|---|---|
| Debains | + + + + |
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 256 dil. |

Obs. 19. — Albert G..., quarante et un ans. Après un traitement bismuthique de plusieurs années, ce malade présente encore les signes sérologiques suivants :

| | |
|---|---|
| Debains | - |
| Kolmer | |
| V. D. R. L. | + + |
| Kline | + + |
| Kline quantitatif | 2 dil. |

Obs. 23. — Emiliano G..., trente-six ans. Enquête prophylactique.

| | |
|---|---|
| Debains | — |
| Kolmer | ++++ |
| V. D. R. L. | — |
| Kline | ++++ |
| Kline quantitatif | 1 dil. |

Obs. 38. — Roger R..., vingt-neuf ans. Enquête prophylactique.

| | |
|---|---|
| Debains | ++++ |
| Kolmer | ++++ |
| V. D. R. L. | ++++ |
| Kline | ++++ |
| Kline quantitatif | 8 dil. |

Obs. 46. — Thérèse C..., trente-huit ans. Long traitement bismuthique.

*Sérologie actuelle :*

| | |
|---|---|
| Kolmer | ++++ |
| V. D. R. L. | ++++ |
| Kline | ++++ |
| Kline quantitatif | 16 dil. |

Parmi ces sujets, nous n'avons rencontré qu'une seule réaction fébrile. Dans tous les autres cas, la température n'a pas subi de modification notable. Des variations importantes du nombre des éosinophiles se sont produites à la sixième ou à la huitième heure, deux fois dans le sens d'une diminution, une fois dans le sens d'une augmentation. Dans les autres cas (n$^{os}$ 9, 19, 23), ces variations n'excèdent pas les limites physiologiques (voir tableau B).

*
**

Dans le groupe des syphilis tertiaires se rangent 4 malades, dont aucun ne présenta de chute des éosinophiles. Il s'agit de :

Obs. 24. — Thérèse J..., soixante-douze ans.

Obs. 45. — Jean B..., cinquante et un ans.

TABLEAU B

| N° d'ordre | Variations maxima | | | Horaire et détail de la température et des numérations | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Eosino. (p. 100) | Leuco. (p. 100) | Temp. | 0 heure | 4 heures | 6 heures | 8 heures | 10 heures |
| 9 | — 29 | — 20 | » | 174<br>**12.300**<br>» | 194<br>**12.500**<br>» | 168<br>**11.900**<br>» | 216<br>**11.200**<br>» | 124<br>**9.800**<br>» |
| 11 | + 60 | — 7 | 39°6 | 120<br>**7.100**<br>37°5 | 157<br>**7.000**<br>37°5 | 192<br>**6.900**<br>39°6 | 120<br>**6.600**<br>37°7 | »<br>»<br>» |
| 19 | — 25 | + 40 | » | 80<br>**10.620**<br>» | 90<br>**11.700**<br>» | 62<br>**14.000**<br>» | 68<br>**9.200**<br>» | »<br>»<br>» |
| 23 | + 15 | ± 2 | » | 210<br>**7.600**<br>» | 246<br>**7.600**<br>» | 212<br>**7.800**<br>» | 216<br>**7.500**<br>» | »<br>»<br>» |
| 38 | — 51 | » | » | 98<br>»<br>» | 82<br>»<br>» | 46<br>»<br>» | 42<br>»<br>» | »<br>»<br>» |
| 46 | — 50 | » | » | 398<br>»<br>» | 260<br>»<br>» | 200<br>»<br>» | 210<br>»<br>» | »<br>»<br>» |

Obs. 48. — Joachim P..., cinquante-neuf ans.

Obs. 10. — Pierre G..., soixante-deux ans.

Ces sujets présentaient des manifestations cliniques variées, mais chacun d'eux possédait une caractéristique sérologique appréciable et une richesse en réagine syphilitique allant de 4 à 64 (Kline).

Pour tenir compte du retard de la pénicilline à parvenir au contact des lésions [42], la surveillance des tabétiques avait été prolongée au delà de quatorze heures après l'injection.

D'après les auteurs qui se sont intéressés à cette question, on ne peut s'attendre à de fréquentes réactions d'Herxheimer dans le groupe du tabès [22, 42]. D'autre part, on a déjà signalé le peu d'aptitude du vieillard à réagir aux agents « stressants » [4].

⁂

La véritable « dissociation » des réponses fournies par les syphilitiques sérologiques, et l'absence de réaction à la pénicilline des tabétiques s'opposent à la régularité avec laquelle nous obtenions ces réponses chez les syphilitiques récents primo-secondaires.

Ainsi la chute des éosinophiles paraît, comme la réaction fébrile, affecter certains groupes avec prédilection, et cette similitude est pour nous une notion de grand intérêt.

⁂

Dans cet ordre d'idées, nous examinerons maintenant un malade qui présentait des symptômes de paralysie générale, et qui mérite d'être cité à part.

Il s'agit d'Ali A..., cinquante ans (n° 25), qui a manifesté, huit heures après l'injection de pénicilline, une élévation thermique importante (39°2) et, simultanément, une chute des éosinophiles de l'ordre de 53 p. 100.

*Sérologie :*

| | |
|---|---|
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 32 dil. |

| | 0 heure | 4 heures | 6 heures | 8 heures |
|---|---|---|---|---|
| Eosinophiles | 424 | 436 | 412 | 218 |

Isolée, cette observation n'autorise aucun argument. Mais il faut admettre qu'elle illustre convenablement la notion de l'analogie qui existe, du point de vue de la réaction d'Herxheimer, entre la paralysie générale et les premiers stades de la syphilis [42].

Il n'est pas douteux, en effet, qu'une spirochétose prononcée se produit de nouveau à cette phase, comme à la période de début [29, 34, 55].

## INHIBITION MÉDICAMENTEUSE DE LA RÉACTION D'HERXHEIMER

Depuis longtemps les cliniciens ont noté que l'apparition d'une réaction d'Herxheimer était, en bien des cas, inopportune, et ont cherché par différents moyens à en prévenir les manifestations. La pratique de frictions mercurielles, l'injection de cyanure de mercure avant le traitement d'attaque se seraient révélées d'effet heureux dans ce sens, mais l'utilisation de produits de synthèse à action antihistaminique a apporté dans ce domaine de nouvelles et intéressantes possibilités (Joulia, Pautrizel et Texier [25 bis]).

Nous avons étudié les réactions à la pénicilline de 13 malades soumis à l'influence d'une médication antihistaminique. Le produit que nous avons utilisé est le tartrate de méthyl-tétrahydropyridindène (Théphorine), à raison d'une dragée dosée à 0,025 g., toutes les six heures.

Cette thérapeutique était administrée d'une façon suffisamment précoce pour obtenir, au moment de la réaction, une concentration satisfaisante (*).

### Groupe des syphilis secondaires récentes
### (6 malades)

Mis en traitement simultanément, la mère et les enfants R... (nos 12, 13, 14) présentaient des lésions de syphilis secondaire.

(*) En un cas (n° 13), toutes les doses furent doublées.

Obs. 12. — Gérard R..., dix-huit mois.

| | |
|---|---|
| Debains | + + + + |
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 32 dil. |

Obs. 13. — Ginette R..., vingt et un ans.

| | |
|---|---|
| Debains | + + + + |
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 64 dil. |

Obs. 14. — Monique R..., trois ans.

| | |
|---|---|
| Debains | + + |
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | ± |
| Kline | + |
| Kline quantitatif | 1.024 dil. |

Viennent ensuite :

Obs. 21. — Pierrette V.-B..., vingt-neuf ans.

| | |
|---|---|
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 32 dil. |

Obs. 27. — Jean V..., vingt et un ans.

| | |
|---|---|
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 8 dil. |

Obs. 35. — Joséphine R..., vingt-quatre ans.

| | |
|---|---|
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 64 dil. |

Comme va nous le montrer le tableau C, on enregistre dans ce groupe :

— 1 réaction de type fébrile (n° 21) ;

— 4 variations des éosinophiles dans le sens d'une diminution ;

— 1 variation dans le sens d'une augmentation ;

— 1 réponse négative (n° 27).

TABLEAU C

| N°s d'ordre | Eosino. maxima (p. 100) | Temp. max. | Horaire et détail de la température et des numérations | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 0 heure | 2 heures | 4 heures | 6 heures | 8 heures |
| 12 | — 50 | » | 660 | 600 | 720 | 420 | 330 |
| 13 | + 59 | » | 464 | 514 | 574 | 616 | 740 |
| 14 | — 60 | » | 150 | 96 | 60 | 66 | 60 |
| 21 | — 57 | 38°2 | 130<br>37°1 | 130<br>37°3 | 146<br>37°3 | 92<br>37°8 | 56<br>38°2 |
| 27 | — 35 | » | 640 | » | 424 | 582 | 450 |
| 35 | — 47 | » | 262 | » | » | 140 | 320 |

Groupe des syphilis sérologiques

(6 malades)

Obs. 8. — Zaccarie D..., cinquante ans.

Obs. 16. — Gisèle P..., dix-huit ans.

Obs. 20. — Yvonne M..., quarante et un ans.

Obs. 31. — Christiane B...

Obs. 34. — Edouard L...

Obs. 50. — Yvette L...

Tous ces malades présentaient des réactions sérologiques fortement positives. Le tableau D montre comment ils ont réagi.

— Aucune réaction fébrile ne s'est manifestée;

— On observe 4 fois une chute des éosinophiles;

— On observe 2 fois une augmentation considérable.

TABLEAU D

| N°s d'ordre | Variation maxima Eosino. (p. 100) | Horaire et détail des numérations | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 heure | 4 heures | 6 heures | 8 heures | 10 heures |
| 8 | — 42 | 316 | 332 | 360 | 168 | » |
| 16 | — 63 | 280 | 240 | 290 | 310 | 130 |
| 20 | + 78 | 84 | 108 | 150 | 140 | » |
| 31 | — 55 | 330 | 240 | 220 | 150 | » |
| 34 | — 61 | 130 | 134 | 49 | 81 | » |
| 50 | + 125 | 68 | 72 | 144 | 156 | » |

Enfin, la médication antihistaminique a été administrée à :

Obs. 44. — Jeanne B..., soixante-huit ans. Lésions gommeuses du visage.

Kolmer ..... ++++

V. D. R. L. ..... ±

Kline ..... ±

La réaction à la pénicilline s'est traduite chez cette personne par une augmentation de + 200 p. 100 du nombre des éosinophiles. Il n'y eut aucune manifestation fébrile.

Reprenons ces résultats : 13 malades ont été soumis à l'action d'un antihistaminique pendant la journée de l'épreuve.

1 seul de ces malades a présenté une réaction fébrile;

D'autre part, 8 fois il se produisit une chute des éosinophiles, et 4 fois une augmentation; 1 seule fois la modification fut de peu d'importance.

*
**

Comparons ces résultats à ceux des groupes précédents de malades qui n'avaient pas reçu de thérapeutique antihistaminique :

| | AVEC ANTIHISTAMINIQUE | SANS ANTIHISTAMINIQUE |
|---|---|---|
| Nombre de malades | 13 | 25 |
| Réactions fébriles | 1 ( 7 p. 100) | 13 (52 p. 100) |
| Chute des éosinophiles | 8 (61 p. 100) | 17 (68 p. 100) |
| Augmentation des éosinophiles | 4 | 2 |
| Absence de réponse | 1 | 7 |

D'une série à l'autre, la fréquence des réactions fébriles est tombée de 52 p. 100 à 7 p. 100. Au contraire, la fréquence des réponses éosinopéniques ne s'est pas sensiblement modifiée et reste supérieure à 60 p. 100.

Ainsi, au cours de cet essai d'inhibition de la réaction d'Herxheimer, on évite l'apparition d'une grande hyperthermie, et l'action protectrice du médicament nous paraît à cet égard indiscutable. Mais le phénomène lui-même de l'agression échappe à cette influence puisque l'éosinophilie se manifeste malgré cette protection.

## DISCUSSION ET INTERPRÉTATION

Dans des conditions diverses, nous venons de voir la pénicilline provoquer chez les sujets syphilitiques une réaction hématologique nettement caractérisée. Si l'on injecte les mêmes doses de pénicilline (600.000 unités) à d'autres malades, on ne voit se produire aucune manifestation de ce genre. C'est ce que nous avons constaté chez 3 malades atteints d'affections sans rapport avec la syphilis (voir tableau E) :

Obs. 15. — Iken S... Affection chirurgicale.
Obs. 17. — Marcel P... Maladie de Hansen.
Obs. 41. — Marguerite B... Psoriasis.

TABLEAU E

| N°s | Variation maxima Eosino. (p. 100) | Horaire et détail des numérations | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 heure | 2 heures | 4 heures | 6 heures | 8 heures |
| 15 | — 30 | 472 | 424 | 324 | 340 | 368 |
| 17 | — 30 | 98 | 72 | 78 | 68 | 98 |
| 41 | — 22 | 356 | » | 276 | 290 | 302 |

Il est très intéressant de noter que Marcel P... (n° 17) présentait, comme il arrive parfois dans la maladie de Hansen, des réactions sérologiques légèrement positives. Le

fait qu'une diminution frappante du nombre des éosinophiles n'est pas survenue chez ce sujet à la suite de la pénicillinothérapie, renforce la valeur spécifique que nous accordons à ce phénomène en tant que témoin d'un conflit antigène-anticorps, et telle qu'elle nous a paru se dégager des constatations précédentes.

***

Nous pouvons dès maintenant envisager l'intérêt pratique de ces notions. La manifestation éosinopénique se présente avec une incidence plus fréquente que la réaction fébrile, mais elle est loin de se produire dans tous les cas. On l'observe presque toujours chez les syphilitiques primo-secondaires récents, très souvent encore dans les syphilis purement sérologiques, pas dans les formes neurologiques de la troisième période que nous avons suivies. D'autre part, les réponses fournies par 36 malades dont on connaissait la richesse du sérum en réagine syphilitique, montre qu'au taux le plus faible on enregistre déjà une réponse positive.

On pourrait aussi concevoir un comportement différent du Tréponème vis-à-vis de l'agent thérapeutique suivant la forme de syphilis envisagée, différence qui se traduirait par une aptitude plus ou moins grande, ou nulle, à libérer des substances antigéniques sous l'action du médicament.

L'intérêt pratique de la surveillance de l'éosinophilie est également de révéler directement l'efficacité thérapeutique du médicament employé, puisque le rôle de ce médicament est essentiel dans la production du stress qui suscite le phénomène.

Hyperthermie intense ou modérée, et chute caractéristique des eosinophiles circulants, tel est l'aspect de la réaction de l'organisme syphilitique à la première injection de pénicilline.

L'hyperthermie dure peu; son expression favorite est le

« clocher » qui traduit une brusque ascension suivie d'un retour rapide aux environs de la température moyenne du sujet; même lorsqu'elle est très accusée, la réaction fébrile se déroule rapidement, et la base du clocher thermique ne s'étend guère au delà de quatre heures.

Il est peu probable que la perturbation de l'éosinophilie suive une évolution aussi régulière. Dans le plus grand nombre des cas, la chute du nombre des éosinophiles apparaît brutalement. Par la suite, cette chute peut s'accentuer, comme on le voit par exemple chez Roger B... (obs. n° 2, fig. III). Chez d'autres malades, Joséphine R..., par exemple (obs. n° 35), le nombre des éosinophiles est remonté, deux heures plus tard, de façon remarquable, dépassant même dans l'exemple choisi la valeur initiale. Enfin, chez Monique R... (obs. n° 14), la chute des éosinophiles est survenue rapidement, et le nombre des éléments semble être resté assez longtemps fixé autour de sa nouvelle valeur.

Quoi qu'il en soit, la variation des éosinophiles tend à se compenser plus ou moins vite, de sorte qu'à la vingt-quatrième heure on trouve un nombre d'éléments qui traduit un retour sensible à la valeur initiale, et quelquefois un taux très largement supérieur à cette valeur (fig. I).

Si l'on pratique alors une nouvelle injection de pénicilline, on ne voit survenir aucune réaction. En répétant l'épreuve durant trois jours consécutifs, nous avons mis ce fait en évidence chez quatre malades qui, ayant présenté des réactions typiques lors de la première injection, ne donnèrent aucune réponse lors des deux injections suivantes. Il ne s'agit pas, le deuxième et le troisième jour, de réactions atténuées, mais bien d'absence de réaction. En effet, aucune des variations des éosinophiles enregistrées chez ces malades au cours de ces deux journées n'excède les limites normales (voir tableau F).

Nous avons représenté (fig. IV) la courbe de l'évolution de l'éosinophilie chez l'un de ces malades, au cours des trois journées; ce malade recevait chaque matin une injec-

TABLEAU F

| Nos | Variation maxima Eosinophiles (p. 100) | Horaire et détail des numérations | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 heure | 4 heures | 6 heures | 8 heures |
| 1 | — 62 | 740 | 489 | 288 | 360 |
| | — 20 | 690 | 546 | 624 | 592 |
| | + 9 | 702 | 644 | 668 | 768 |
| 2 | — 78 | 840 | 806 | 402 | 180 |
| | — 20 | 720 | 646 | 540 | 586 |
| | — 15 | 590 | 610 | 468 | 460 |
| 35 | — 47 | 262 | » | 140 | 320 |
| | — 7 | 238 | 220 | 302 | 250 |
| | + 17 | 252 | 280 | 302 | 286 |
| 51 | — 55 | 470 | » | 210 | 192 |
| | — 20 | 438 | » | 350 | 366 |
| | — 23 | 425 | » | 330 | 402 |

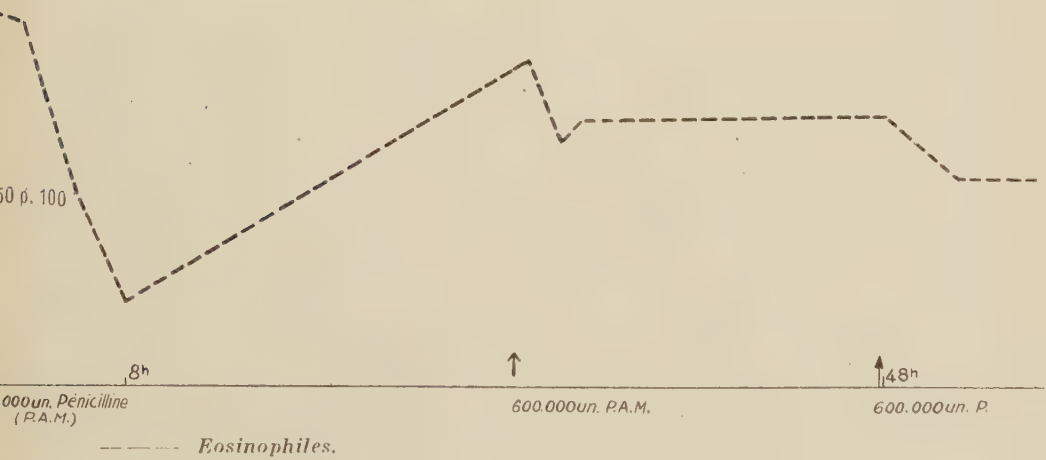


Fig. IV.

tion de 600.000 unités de pénicilline. L'allure générale de ce graphique semble indiquer une tendance de l'éosinophilie à s'abaisser chaque jour par rapport au jour précédent, mais n'oublions pas que le chiffre initial de 840 éléments est élevé (il correspond à 7,5 éosinophiles par 100 leucocytes). Ce qui est manifeste, c'est l'individualité du phénomène du premier jour où la variation de l'éosinophilie a présenté une ampleur significative, tandis que rien de tel ne se produit les jours suivants.

Sous quelque modalité qu'on l'envisage, il faut convenir que les conditions nécessaires à la production du phénomène ne se trouvent plus réunies comme elles l'étaient lors de la première injection. Cela même confère à cette première injection, lors du traitement, une importance toute spéciale.

*
**

Nous sommes conduit enfin à étudier les réactions à la pénicilline après le traitement, et sous ce titre nous enregistrons deux ordres de faits :

Alfred C..., dont le traitement fut entrepris le 15 février 1951 (obs. n° 1), présentait des manifestations de syphilis secondaire, sous forme d'une éruption papulo-croûteuse monomorphe, et une cicatrice de chancre au niveau des organes génitaux. Ses réactions sérologiques étaient fortement positives, et la richesse en réagine élevée (128). Une réaction à la pénicilline s'est produite, donnant lieu à une élévation thermique (38°2) et une chute des éosinophiles, de l'ordre de 62 p. 100 du chiffre initial.

Après le traitement, un contrôle régulier permet de voir que, malgré la disparition de tout signe clinique, les réactions sérologiques demeurent fortement positives chez ce malade; seule la richesse en réagine s'est abaissée, notablement d'abord, pour se maintenir ensuite à un taux faible mais appréciable.

Le 8 juin 1951, ce malade offre toujours le même tableau sérologique (richesse en réagine : 8), mais il présente à nouveau des signes de syphilis secondaire rappelant l'aspect clinique de la première manifestation. Il reçoit alors une nouvelle dose de pénicilline. Une réaction apparaît, caractérisée par une élévation thermique à 38°2 et une chute des éosinophiles de — 50 p. 100 (obs. n° 30).

D'autre part, nous avons pu suivre 4 malades alors qu'un temps assez long s'était écoulé après la pénicillinothérapie. Deux de ces malades, déjà surveillés au début de leur traitement, avaient présenté une réaction d'Herxheimer avec chute des éosinophiles.

Obs. 4 et 53. — Pierrette T... Traitée il y a cinq mois pour un accident primaire. Les réactions sérologiques sont depuis longtemps régulièrement négatives.

Obs. 5 et 47. — Jean C... Traité il y a cinq mois pour syphilis secondaire. Réactions sérologiques actuelles :

| | |
|---|---|
| Kolmer | + + + |
| V. D. R. L. | + + |
| Kline | + + |
| Kline quantitatif | 1 dil. |

Nous avons soumis également à l'épreuve de la pénicilline :

Obs. 43. — Janine B..., vingt-huit ans. Traitée voici un an (Scurocilline) pour une syphilis sérologique. Réactions actuelles :

| | |
|---|---|
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + |
| Kline | + + + + |
| Kline quantitatif | 16 dil. |

Obs. 54. — Walter W..., cinquante-cinq ans. Traité il y a six mois (Aqua-Péni-Quinyl Roussel). Sérologie actuelle :

| | |
|---|---|
| Kolmer | + + + + |
| V. D. R. L. | + + + + |

KLINE ..... ++++
KLINE quantitatif ..... 2 dil.

A chacun de ces 4 sujets, on administra une dose de 600.000 unités de Flo-Cillin; à la suite de cette injection « de rappel », aucune manifestation fébrile n'eut lieu. Le nombre des éosinophiles circulants ne subit pas de modifications notables et présenta même en un cas (n° 47) une remarquable fixité (voir tableau G).

TABLEAU G

| N°s | VARIATION MAXIMA Eosino. (p. 100) | HORAIRE ET DÉTAIL DES NUMÉRATIONS | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 heure | 4 heures | 6 heures | 8 heures |
| 53 | + 16 | 134 | 140 | 156 | 142 |
| 47 | » | 134 | 134 | 136 | 134 |
| 43 | — 16 | 150 | » | 126 | 172 |
| 54 | — 30 | 153 | 118 | 106 | 124 |

Après la pénicillinothérapie, la négativation des réactions sérologiques peut ne s'effectuer que très lentement. Le taux de réagine syphilitique peut rester élevé, parfois sous l'influence de causes étrangères [25]. Il arrive, de ce fait, qu'on se trouve très mal renseigné sur l'évolution de la maladie, comme par exemple chez Janine B... (n° 43). Cependant, on n'observe point de réaction à la pénicilline, et ceci constitue, non certes un argument décisif, mais un élément de valeur. Car l'exemple d'Alfred C... prouve qu'il est possible de réagir à nouveau à la pénicilline, et la réapparition du tableau clinique de syphilis secondaire,

chez ce malade, confirme l'hypothèse d'une récidive tréponémique (ou d'une réinfection) que la constatation d'une réaction à la pénicilline suggérait de façon très éloquente.

Ainsi, il se précise que la valeur diagnostique des réactions à la pénicilline en général, et de la chute des éosinophiles en particulier, ne se compare nullement aux indications sérologiques. Mais ces réactions semblent correspondre assez fidèlement à l'existence d'une spirochétose prononcée, l'abondance du Tréponème étant le caractère commun à toutes les circonstances où nous avons vu de telles réactions apparaître. L'épreuve à la pénicilline est alors le révélateur de l'activité tréponémique et apporte ainsi, en plus d'un cas, une précieuse notion.

## CONCLUSIONS

En étudiant les réactions à la pénicilline de syphilitiques aux différents stades, nous avons pu mettre en évidence une modification hématologique importante. La chute du nombre absolu des éosinophiles circulants, survenant après administration de pénicilline dans les syphilis récentes, nous paraît être le témoin d'un phénomène de lyse des Tréponèmes entraînant secondairement une agression du genre anaphylactique, par libération de substances de caractère antigénique.

Ainsi se révèle un aspect hématologique très nouveau de la classique réaction d'Herxheimer. Des essais d'inhibition de cette réaction par les antihistaminiques font ressortir une dissociation frappante entre la manifestation fébrile, facilement supprimée, et l'éosinopénie qui se produit, au contraire, avec une grande régularité. L'élévation thermique semble donc jouer un rôle très accessoire et, de ce fait, le « test » des éosinophiles paraît d'une plus grande importance théorique et pratique. Une expérience élargie éclairerait sans doute considérablement les problèmes que pose cette réaction si particulière des syphilitiques à la thérapeutique. Nous avons envisagé la surveillance des éosinophiles comme moyen auxiliaire de diagnostic ou comme preuve de l'efficacité thérapeutique : ce ne sont que deux aspects d'une question pleine d'intérêt et digne d'une étude plus complète.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

*Le Doyen,*

G. PORTMANN.

Vu, bon à imprimer :

*Le Président,*

P. JOULIA.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 14 Décembre 1951.

*Le Recteur,*

E. DELAGE.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Appel (W.). — *Zeit. Ges. Exp. Med.*, 1938, **104**, 15-21.
2. Aschkenasy (A.), Bussard (A.), Corvazier (P.) & Grabar (P.). — *Rev. Hématol.*, 1950, **5**, 107-129, 130-147.
3. Barsdale & Nolan. — *U. S. Naval M. Bull.*, 1948, **48**, 883.
4. Binet (L.) & Mathé (G.). — *Presse Méd.*, 1951, **59**, 305-306.
5. Callaway (J. L.). — *Am. J. Syph. Gonor. and Ven. Dis.*, 1946, **30**, 110-124.
6. Callaway (J. L.). — Recent advances in the study of Veneral Diseases, Raleigh, N. C. V. D. Education Institute, 1948.
7. Campbell (A. C.), Drennan (A. M.) & Rettie (T.). — *J. Path. a. Bact.*, 1935, **40**, 537-548.
8. Coste (F.), Delbarre (F.) & Bourrel (M.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1950, **64**, 3038-3043.
9. Dalton (A. J.) & Selye (H.). — *Anat. Rec.*, 1938, **72**, 48.
10. Dalton (A. J.) & Selye (H.). — *Folia Hoematolog.*, 1939, **61**, 397.
11. Derobert (L.). — Doin, édit., Paris, 1942.
12. Dougherty (T. F.) & White (A.). — *Science*, 1943, **98**, 367-369.
13. Dougherty (T. F.) & White (A.). *Endocrinology*, 1944, **35**, 1-14.
14. Dougherty (T. F.) & White (A.). — *J. Lab. Clin. Med.*, 1947, **32**, 584-605.
15. Dunger. — *Münch. Med. Woch.*, 1910, **57**, 1942-1944.
16. Evans (H. M.), Moon (H. D.), Simpson (M. E.) & Lyons (W. R.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1938, **38**, 419-420.
17. Farmer (Th. W.). — *J. A. M. A.*, 1948, **138**, 480-485.
18. Finn-Rud. — *Journ. de Phys. et de Path. Gén.*, 1939-1940, **37**, 1243-1244.
19. Gouin (J.) & Poupinel. — *Ann. Derm. Syphil.*, 1946, **6**, 759.
20. Herbert (P. H.) & De Vries (J. A.). — *Endocrinology*, mars 1949, **44**, 259-273.
21. Hills (A. G.), Forsham (P. H.) & Finch (C. A.). — *Blood*, 1948, **3**, 755-768.
22. Hoekenga (M. T.) & Farmer (T. W.). — *Arch. Int. Med.*, 1948, **82**, 611-622.

23. Ingle (D. J.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1938, **38**, 443-444.
24. Jones (W. L.) & Perk (D. J.). — *J. Ment. Sc.*, 1946, **92**, 414-420.
25. Joulia (P.). — Journées nationales de Dermatologie et de Prophylaxie anti-vénérienne, Bordeaux, 1950, 81-95.
25bis. Joulia (P.), Pautrizel (R.) & Texier (L.). — *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syphil.*, 1951, sous presse.
26. Koteen (H.), Doty Webster & Mc Dermott. — *Am. J. Syph. Gonor. and Ven. Dis.*, 1947, **31**, 1.
27. Laroche (G.) & Trémolière (J.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1950, **26**, 1487-1492.
28. Laur (C.). — *Le Sang*, 1949, **7**, 452.
29. Levaditi (C.), Marie (A.) & Bankowski (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1913, **27**, 577-597.
30. Moon (H. D.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1937, **37**, 34-36.
31. Moore (J. E.). — The modern treatment of syphilis, 1941. Charles C. Thomas, publisher.
32. Netter (A.) & Mathé (G.). — *Le Sang*, 1949, **7**, 442-450; *Annales d'Endocrinologie*, 1949, **10**, 397.
33. Noguchi. — *München Med. Wochenschr.*, 1933, **60**, 737.
34. Noguchi & Moore. — *In* « Neuro-Syphilis », par Merrit, 1941.
35. Pautrizel (R.). — Thèse Doct. Méd., Bordeaux, 1948, n° 194.
36. Pautrizel (R.), Rivasseau (J.) & Rivasseau (D.). — *Soc. Biol. Bordeaux*, 1951, **145**, 720-721.
37. Pautrizel (R.) & Gosman (Th.). — *Soc. de Pharmacie de Bordeaux*, 1951 (sous presse).
38. Perrault (M.), Vigalou (J.), Poinsard (G.) & Brieu (A.). *Sem. Hôp. Paris*, 1950, **16**, 705-709.
39. Perrin (M.) & Etienne (G.). — *C. R. de la Soc. Biol.*, 1908, **2**, 250-252.
40. Poinsard (G.). — *Fr. Méd.*, 1950, **8**, 19-21.
41. Putkonen (T.) & Rehtijarvi (K.). — *Duodecim*, 1949, **65**, 423.
42. Putkonen (T.) & Rehtijarvi (K.). — Colloque d'Helsinki, 16 octobre 1950.
43. Randolph (T. G.) & Theron. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1949, 1696-1741.
44. Recant (L.), Forsham (P. H.) & Thorn (G. W). — *Journ. Clin. Endocrin.*, 1948.
45. Sayers (G.). — *Physiol. Rev.*, 1950, **30**, 241-320.
46. Selye (H.). — *Ann. d'Endocrin.*, 1946, **7**, 289-408.
47. Shapiro (A. B.) & Schechtman (A. M.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1943, **3**, 440-445.
48. Simpson (M. E.), Reinhardt (W. D.) & Evans (H. M.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1943, **54**, 135-137.

49. Stokes (J. H.), Gammon et leurs collaborateurs. — *Ann. Int. Med.*, 1946, **25,** 412.
50. Stokes (J. H.), Sternberg (Th. H.), Schartz (W. H.), Mahoney (J. F.), Moore (J. E.), & Wood (B. W. J. R.). — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1944, **126,** 73-80.
51. Thomas (E.) et ses collaborateurs. — *J. Invest. Derm.*, février 1948.
52. Thorn (G. W.), Forsham (P. H.), Finch, Hills, Prunty & Recant. — *J. of Clin. Endocrin.*, 1948, **8,** 589-590.
53. Thorn (G. W.), Forsham (P. H.), Finch, Hills, Prunty & Recant. — *Blood*, 1948, **3,** 7.
54. Thorn (G. W.), Forsham (P. H.), Prunty (F. T. G.), Gorman & Hills (A. G.). — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 17 juillet 1948, **137,** 1005-1009.
55. Valente. — Cité in *Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten*, juillet 1929.
56. Wells (B. B.) & Kendall (E. C.). — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1940, 133-139.
57. Yoffey (J. M.) & Baxter (J. C.). — *J. Anat.*, 1946, **80,** 132-138.

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.